



EVOLUCIÓN DEL TRATAMIENTO DEL MELANOMA



Andrea García Caballero, Sara Tenorio Delgado

Grado en Farmacia. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.

Trabajo de Fin de Grado. Madrid, 23 de Junio de 2016.

1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

MELANOMA:

- Tumor maligno procedente de los melanocitos.
- Forma más agresiva de cáncer de piel, por su elevado potencial metastásico y sus altas tasas de mortalidad.
- Incidencia en España: 8,6 casos/ 100.000 habitantes.

DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN:

- Identificación de las lesiones (regla ABCDE)
- Biopsia y análisis según los criterios de la *American Joint Committee on Cancer*.
- Estadaje (estadios de 0 a IV) según grosor del tumor, propagación de células tumorales a nódulos o ganglios linfáticos y presencia o no de metástasis (sistema TNM).
- Estudio de mutaciones genéticas.

TRATAMIENTO CLÁSICO:

- Resección quirúrgica
- Radioterapia
- Tratamiento farmacológico:
 - Dacarbazina
 - Interleucina-2 a dosis elevadas.

2. OBJETIVOS

- 1) Revisión de terapias disponibles para el tratamiento del melanoma metastásico.
- 2) Búsqueda de terapias en fase de desarrollo.
- 3) Descripción del impacto de las nuevas terapias en la supervivencia y calidad de vida de los pacientes.

3. METODOLOGÍA

- Búsqueda bibliográfica en PubMed (NCBI); palabras clave: *melanoma, treatment, drugs, targeted therapy, immunotherapy*.
- Búsqueda de ensayos clínicos en la base de datos del U.S. *National Institute of Health* (clinicaltrials.gov).

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. Terapia dirigida

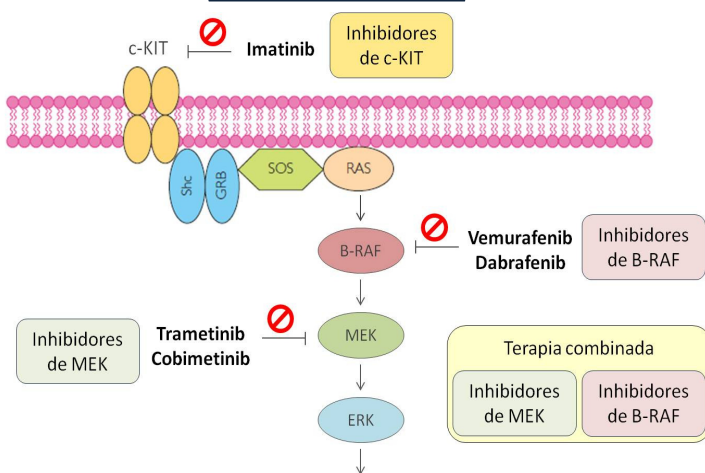


Fig. 1.- Vía de la MAP quinasa en melanoma, dianas terapéuticas y terapia dirigida (Adaptado de Shah & Dronca, 2014).

4.2. Inmunoterapia

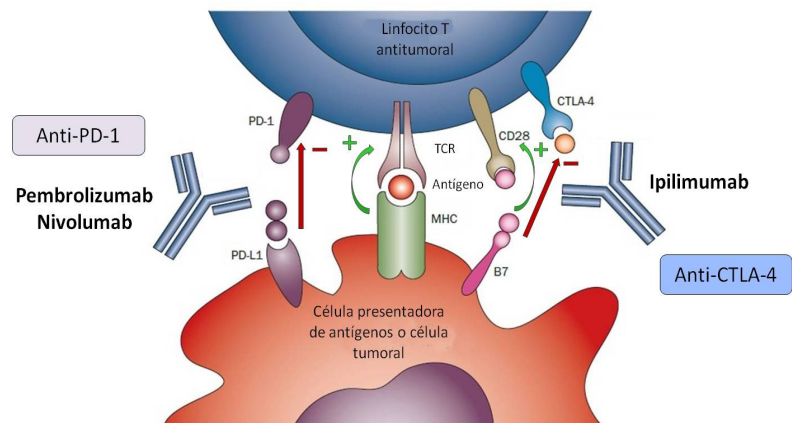


Fig. 2.- Proceso de activación de linfocitos T, mecanismos inhibidores y dianas terapéuticas en la inmunoterapia del melanoma (Adaptado de Drake et al, 2014).

4.3. Nuevas perspectivas en inmunoterapia

TERAPIAS APROBADAS

- **Viroterapia oncolítica: talimogene laherparepvec:** Virus herpes simple tipo 1 modificado genéticamente, diseñado para replicarse de forma específica en células tumorales, produciendo la lisis de las mismas e induciendo inmunidad antitumoral específica.

TERAPIAS EN FASE DE DESARROLLO

- **Vacunación terapéutica:** administración de células dendríticas que presentan neoantígenos de las células tumorales.
- **Terapia celular adoptiva:** transferencia al paciente de linfocitos T antitumorales (infiltrantes del tumor endógeno o modificados genéticamente).
- **Terapia celular CAR:** transfusión de linfocitos T modificados genéticamente capaces de reconocer antígenos antitumorales sin necesidad de la participación del CMH.

4.4. Impacto en la supervivencia y calidad de vida de los pacientes

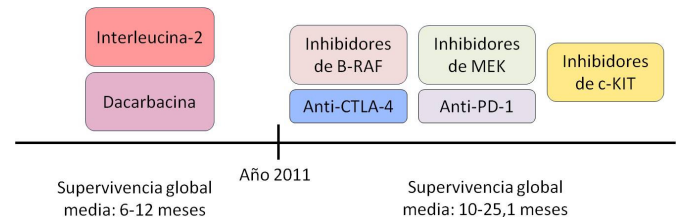


Fig. 3.- Supervivencia global media en pacientes con melanoma tratados con las terapias disponibles hasta el año 2011 (dacarbazina e interleucina-2) y con las nuevas terapias (terapias dirigidas e inmunoterapia).

Tabla 1.- Porcentajes medios de supervivencia calculados a partir de ensayos clínicos en pacientes con melanoma metastásico (Adaptado de Ugurel et al, 2016).

Modalidad terapéutica	% SLP a los 6 meses (95% IC)	% SG a los 12 meses (95% IC)
Quimioterapia	22.1 (19.1; 25.0)	42.2 (37.2; 47.2)
Anti-CTLA-4	31.0 (27.0; 35.1)	50.1 (45.4; 54.8)
Anti-PD1	51.0 (46.4; 55.6)	71.9 (60.7; 83.0)
Inhibidores de B-RAF	56.0 (53.3; 58.8)	64.4 (58.1; 70.7)
Inhibidores de B-RAF + inhibidores de MEK	71.6 (68.2; 75.0)	74.5 (70.7; 78.4)
Anti-CTLA-4 + anti-PD-1	63.8 (58.7; 68.9)	n.d.

SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; n.d.: datos no disponibles.

5. CONCLUSIONES

- 1) En los últimos años, se ha producido un gran avance en el tratamiento del melanoma metastásico con el desarrollo de la terapia dirigida (inhibidores de B-RAF, de MEK y de c-KIT) y la inmunoterapia (anti-CTLA-4, anti-PD-1 y virus oncolíticos).
- 2) La búsqueda de nuevas terapias continúa en la actualidad, encontrándose en fase de desarrollo nuevos abordajes inmunoterapéuticos como la vacunación terapéutica, la terapia celular adoptiva y la terapia celular CAR.
- 3) Los avances terapéuticos recientes han mejorado los datos de supervivencia en pacientes con melanoma metastásico. Sin embargo, aún se requieren estudios que evalúen la eficacia de las diferentes opciones terapéuticas y sus posibles combinaciones entre sí, con el fin de determinar el esquema de tratamiento óptimo a seguir en el manejo de esta enfermedad.

6. BIBLIOGRAFÍA

- Davey R.J. et al. Metastatic melanoma treatment: Combining old and new therapies. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;98:242-53.
- Dummer et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015;26:126-32.
- Ugurel S. et al. Survival of patients with advanced metastatic melanoma: The impact of novel therapies. *Eur J Cancer*. 2016;53:125-34.
- Zhu Z. et al. The rapidly evolving therapies for advanced melanoma-Towards immunotherapy, molecular targeted therapy, and beyond. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;99:91-9.